

*На правах рукописи*



**Абраменко Елена Евгеньевна**

**ЗНАЧЕНИЕ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ  
В АЛГОРИТМЕ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА  
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Рябов Вячеслав Валерьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Сафарова Айтен Фуад Кызы** Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", медицинский институт, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, профессор

**Яковлев Алексей Николаевич** Кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория острого коронарного синдрома, заведующий

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «16» сентября 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>.

Автореферат разослан «10» июня 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в структуре смертности от болезней системы кровообращения, а острый коронарный синдром (ОКС) часто становится ее первым проявлением (Росстат, 2023). Нетравматическая боль в груди, ведущий симптом ОКС, является второй по частоте причиной обращения за неотложной помощью среди взрослого населения (Hsia, R.Y. et al, 2016). В российские стационары ежегодно госпитализируется около полумиллиона пациентов с различными формами ОКС и почти половина из них – пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) не относящиеся к категории высокого риска, почти четверть – пациенты с ОКСбпST невысокого риска и ранее неустановленной ИБС (Алекян Б.Г. и соавт., 2021, Кузнецова К.В. и соавт., 2024). Коронарная патология при ОКСбпST может варьировать от структурно нормальных сосудов до тяжелого атеросклеротического поражения, а категория риска используется для определения необходимости и сроков проведения инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ). Для пациентов с ОКСбпST низкого риска рекомендована селективная инвазивная стратегия. Для первичного обследования у них должны применяться нагрузочные тесты и компьютерная томографическая коронарная ангиография (КТ-КАГ) (Барбараш О.Л. и соавт., 2021, Byrne R.A. et al, 2023).

Раннее применение неинвазивных тестов в диагностическом алгоритме при ОКСбпST низкого риска имеет логистические и экономические преимущества (Shah B.N. et al, 2013, Pineiro-Portela M. et al, 2021). Исключение ишемии или обструктивного поражения коронарных артерий позволяет не госпитализировать пациентов или уменьшить время пребывания в стационаре (Levsky J.M. et al, 2018). КТ-КАГ имеет высокую отрицательную предсказательную ценность для выявления обструктивного коронарного атеросклероза и возможность выявить необструктивные поражения артерий (Linde J.J. et al, 2020). У пациентов со стабильной ИБС показана связь их выявления с повышением приверженности к терапии для профилактики атеротромбоза и снижением частоты инфарктов миокарда (ИМ) в отдаленном периоде (Williams M.C. et al, 2016). Однако применение КТ-КАГ в диагностическом алгоритме при ОКСбпST приводит к повышению лучевой нагрузки на пациента и потребности в дополнительных диагностических тестах, не влияя на частоту ИМ (Levsky J.M. et al, 2018, Sturts A. et al, 2022). Стресс-тесты позволяют оценить функциональную значимость стенозов и выявить ответственную за ишемию артерию при многососудистом поражении (Pellikka P.A. et al, 2020). При этом стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) снижает частоту иКАГ без последующей реваскуляризации по сравнению с перфузионной сцинтиграфией миокарда (ПСМ) (Davies R. et al, 2017).

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре имеет хорошие предпосылки для широкого применения при ОКСбпST низкого риска. Физическая нагрузка показана как самый безопасный стресс-агент у пациентов со стабильной ИБС (Varga A. et al, 2006). Анализ данных в реальном времени позволяет завершить тест при выявлении зон нарушенной локальной сократимости (НЛС) не дожидаясь появления изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и симптомов. В рамках одного исследования имеется возможность дополнительно оценить диастолическую функцию, коронарный резерв и резерв частоты сердечных сокращений (ЧСС) (Picano E. et al, 2017). Уже показана значимость отдельных показателей расширенного протокола стресс-ЭхоКГ для пациентов с ОКСбпST низкого риска (Cortigiani L. et al, 2022). Все эти возможности могли бы положительно повлиять на безопасность, выполнимость и информационную емкость метода.

Сейчас в российских национальных клинических рекомендациях (2020 г.) и руководстве по ведению пациентов с ОКС рабочей группы Европейского общества

кардиологов (2023 г.) стресс-ЭхоКГ в ряду других нагрузочных тестов и КТ-КАГ, несмотря на различие диагностических возможностей, находятся на одной позиции. Дифференцированный подход к выбору стартового диагностического теста при ОКС предложен в руководстве по диагностике боли в груди американских кардиологических обществ АНА/АСС (2021 г.), в качестве точек принятия решения в пользу функциональной визуализации в нем предлагаются возраст >65 лет и высокая клиническая вероятность обструктивной коронарной болезни сердца (Gulati M. et al, 2021). Анализ клинико-демографических характеристик для выбора оптимального метода диагностики у стабильных пациентов с подозрением на ИБС, показал, что традиционные факторы риска ИБС (высокий ИМТ, сывороточный уровень общего холестерина (ХС), наличие гипертонической болезни, сахарного диабета, мужской пол и курение) были критериями в пользу КТ-КАГ, а возраст явных закономерностей по влиянию на предпочтительный тест не показал (Oikonomou E.K. et al, 2021), что не согласуется с подходом, предложенным Gulati M. Для пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неустановленной ИБС аналогичные исследования не проводились. Не изучалось и совместное применение КТ-КАГ и стресс-ЭхоКГ, сочетающее возможности и ограничения обоих методов. Таким образом, применение стресс-ЭхоКГ у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС в качестве самостоятельного метода или в дополнение к КТ-КАГ представляет интерес для научного исследования.

#### **Гипотеза исследования**

Использование стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода позволит снизить частоту иКАГ без последующей реваскуляризации, уменьшить потребность в неинвазивных методах диагностики, связанных с ионизирующим облучением. Стресс-ЭхоКГ с использованием расширенного протокола при ОКСбпСТ позволит провести профилирование пациентов для оптимизации тактики ведения в раннем и отдаленном периоде.

#### **Цель исследования**

Определение значения нагрузочной визуализации методом стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в алгоритме диагностики и лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска.

#### **Задачи исследования**

1. Определить выполнимость, безопасность стресс-эхокардиографии на велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы на ранних сроках госпитализации;
2. Для разных вариантов ответа на стресс-тест оценить частоту встречаемости и демографические, клинико-anamnestические, лабораторные характеристики пациентов;
3. Оценить значение всех доступных параметров стресс-эхокардиографии для диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, стратификации риска, влияние их на выбор тактики ведения пациента и конечные точки;
4. Выявить ассоциацию анатомических изменений коронарных артерий по результатам коронарной ангиографии с профилем пациента по данным стресс-эхокардиографии;
5. Провести клиническую апробацию стресс-эхокардиографии в алгоритме ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и оптимизировать диагностический алгоритм.

#### **Научная новизна**

Впервые в селективной группе пациентов с ОКСбпСТ невысокого риска и ранее неverified ИБС индекс атерогенности (ИА)  $\geq 4,0$  определен, как точка принятия решения в пользу проведения стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода диагностики.

Впервые по результатам прямого сопоставления результатов стресс-ЭхоКГ и иКАГ/КТ-КАГ было показано, что у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска со стресс-индуцированной депрессией сегмента  $ST \geq 1$  мм, не сопровождающейся НЛС, выявляется низкая частота обструктивного атеросклероза эпикардиальных артерий.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

По результатам исследования получена клинично-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика российской когорты пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неустановленной ИБС, включая частоту выявления у них обструктивного коронарного атеросклероза и прогноз выживаемости в течение 1 года наблюдения. Эти данные могут использоваться при планировании дальнейших продольных исследований в данной когорте пациентов для вычисления размера выборки и длительности наблюдения. Оценка ИА, как точки принятия решения в пользу старта диагностики со стресс-ЭхоКГ, а также прогностической ценности неишемических ответов на нагрузку у данной категории больных может рассматриваться как цель более масштабных исследований.

По результатам исследования подтверждена безопасность проведения стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на ранних сроках ОКСбпСТ у пациентов, относящихся к категории низкого риска. Показана высокая отрицательная предсказательная ценность стресс-ЭхоКГ по критерию НЛС для выявления стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$  и хороший прогноз выживаемости пациентов без основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 1 года наблюдения, что позволяет при получении отрицательного результата стресс-ЭхоКГ у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неустановленной ИБС исключать потребность в проведении иКАГ без необходимости дальнейшего обследования. Отбор пациентов с высокой вероятностью выявления индуцированных НЛС и старт диагностики у них со стресс-ЭхоКГ может увеличить долю иКАГ с одномоментной реваскуляризацией, снизить потребность в проведении дополнительных методов диагностики и суммарную дозу облучения пациента. Использование этих преимуществ и возможностей метода позволит улучшить эффективность оказания помощи данной категории больных.

#### **Методология и методы исследования**

В научно-квалификационной работе представлены результаты прикладного поискового исследования. Неинтервенционное, в параллельных группах, неконтролируемое, продольное исследование было направлено на поиск оптимального алгоритма диагностики с включением в него стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре для пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС. Группы сравнения формировались путем последовательного проспективного набора пациентов в первую (N=55), затем во вторую группу (N=44) для проведения стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода диагностики или вторым после КТ-КАГ. Стресс-ЭхоКГ выполнялось по расширенному протоколу с оценкой НЛС, параметров внутрисердечной гемодинамики, сканированием легких для оценки наличия и количества В-линий. В протоколе заключения стресс-ЭхоКГ перечислялись все наблюдаемые патологические ответы на нагрузку. КТ-КАГ и иКАГ выполнялись стандартным способом без вмешательства исследователя в методику проведения и содержание заключения. Стартовый метод диагностики, стресс-ЭхоКГ в первой группе и КТ-КАГ во второй группе, выполнялся в максимально короткий срок. Дальнейшая тактика ведения пациента определялась лечащим врачом с учетом результатов диагностических тестов в соответствии с действующими рекомендациями и локальной практикой отделения неотложной кардиологии. В конце периода наблюдения длительностью 1 год оценивалась частота развития у пациентов основных ССО, которые

были определены, как первичные конечные точки исследования. Для решения 1, 3, 4 и 5 задач исследования еще 9 пациентов были включены ретроспективно.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неverified ИБС определяется низкая частота выявления стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$  и еще более низкая частота стенозов, функционально значимых по критерию индуцированного нарушения локальной сократимости. Стенозы, которые проявляются нарушениями локальной сократимости при выполнении физической нагрузки, располагаются в проксимальных сегментах артерий и характеризуются более высокими значениями выраженности коронарного атеросклероза по индексу Gensini.
2. Высокая отрицательная предсказательная ценность индуцированных нарушений локальной сократимости для выявления стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$  и хороший прогноз выживаемости пациентов без основных сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года наблюдения позволяет при получении отрицательного результата стресс-эхокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неустановленной ИБС исключать потребность в проведении инвазивной коронарной ангиографии.
3. Неишемический вариант ответа на нагрузку, определяющийся снижением резерва частоты сердечных сокращений, не связан с повышенной вероятностью выявления стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$ .
4. Значение индекса атерогенности  $\geq 4,0$  у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска в случаях ранее неverified ИБС может рассматриваться как критерий отбора для проведения стресс-эхокардиографии в качестве стартового метода диагностики для снижения числа проводимых диагностических исследований, уменьшения длительности госпитализации и сопутствующей лучевой нагрузки.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике кардиологических отделений, а также использоваться при обучении ординаторов и врачей.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций подтверждается достоверностью информации об исследуемом предмете, применением апробированного научно-методического аппарата, достаточным объемом выборки пациентов и апробацией результатов исследования. Фактические материалы, приведенные в диссертации, соответствуют первичной документации. Выводы полностью основаны на фактических данных. Дизайн исследования и методы статистической обработки данных соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты диссертации были доложены 9 конференциях и конгрессах различных уровней: III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 28-29 апреля 2022, Россия, г. Томск; Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях», 13-14 мая 2022, Россия, г. Москва; Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения Макса Соломоновича Кушаковского «Инструментальная диагностика в руках клинициста-2023», 17-18 февраля 2023, Россия, г. Санкт-Петербург; VI Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», 6-7 апреля 2023 г., Россия, г. Казань; IV

Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 26-28 апреля 2023 г., Россия, г. Томск; X Съезд кардиологов сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития», 7-9 сентября 2023, Россия, г. Иркутск; XVI Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии-2023», 15-16 ноября 2023, Россия, г. Москва; XIII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук», 14-16 декабря 2023 г., Россия, г. Тюмень; VII Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», 5-6 апреля 2024 г., Россия, г. Казань; V Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 24-26 апреля 2024 г., Россия, г. Томск.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 11 научных работ, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации для представления результатов диссертационных работ квалификационной категории К1, 7 тезисов по материалам всероссийских и международных конференций, получено одно свидетельство о регистрации базы данных.

### **Личный вклад**

Автор принимал участие в составлении плана исследования, формулировке цели и задач, разработке дизайна. Автором лично проведены поиск и анализ литературных данных по теме диссертации, отбор пациентов и анализ их историй болезни, формирование базы данных, статистическая обработка результатов, их научный анализ и обсуждение, сформулированы выводы и положения, написаны статьи и диссертация. Автор в качестве врача функциональной диагностики участвовал в проведении стресс-ЭхоКГ, а также выступал с докладами для представления результатов исследования на всероссийских и международных конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, основной части (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 25 таблиц и 17 рисунков. Список литературы включает 127 источников, 27 российский и 100 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (протокол №222 от 21.12.2021). До включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие.

В исследование проспективно включались пациенты возрастом  $\geq 18$  лет, госпитализированные в отделение неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в 2022-2023 г. с диагнозом ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС, определявшейся как отсутствие ИМ или реваскуляризации в анамнезе; известного обструктивного ( $\geq 50\%$ ) коронарного атеросклероза; положительного результата ранее выполнявшегося стресс-теста. Критерии не включения и исключения: неудовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца (плохое акустическое окно); НЛС или снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $< 51\%$  у мужчин и  $< 53\%$  у женщин в покое; тяжелые клапанные пороки; постоянная

форма фибрилляции предсердий; полная атриовентрикулярная блокада; желудочковая тахикардия в недавнем анамнезе; неспособность выполнять физическую нагрузку; рост <150 см; вес  $\geq 120$  кг; острые воспалительные заболевания; сопутствующие тяжелые заболевания с плохим прогнозом выживания в течение 1 года; ограничения или отказ от проведения КТ-КАГ или иКАГ. Для участия в исследовании ретроспективно были отобраны пациенты, которым в ходе госпитализации в 2021-2022 г. стресс-ЭхоКГ проводилась для решения вопроса о необходимости иКАГ. Всего в исследование включено 108 пациентов, 99 в ходе проспективного набора и 9 ретроспективно.

Дизайн проспективного блока исследования представлен на рисунке 1. При старте диагностики со стресс-ЭхоКГ метод оценки коронарной анатомии выбирался лечащим врачом в соответствии с результатом стресс-ЭхоКГ и данными динамического наблюдения. Все ангиографические исследования проводились в штатном режиме, без вмешательства исследователя в методические аспекты и содержание заключения. Решение о необходимости и методе реваскуляризации принималось коллегиально лечащим врачом и рентгенэндоваскулярным хирургом, при необходимости – сердечно-сосудистым хирургом.

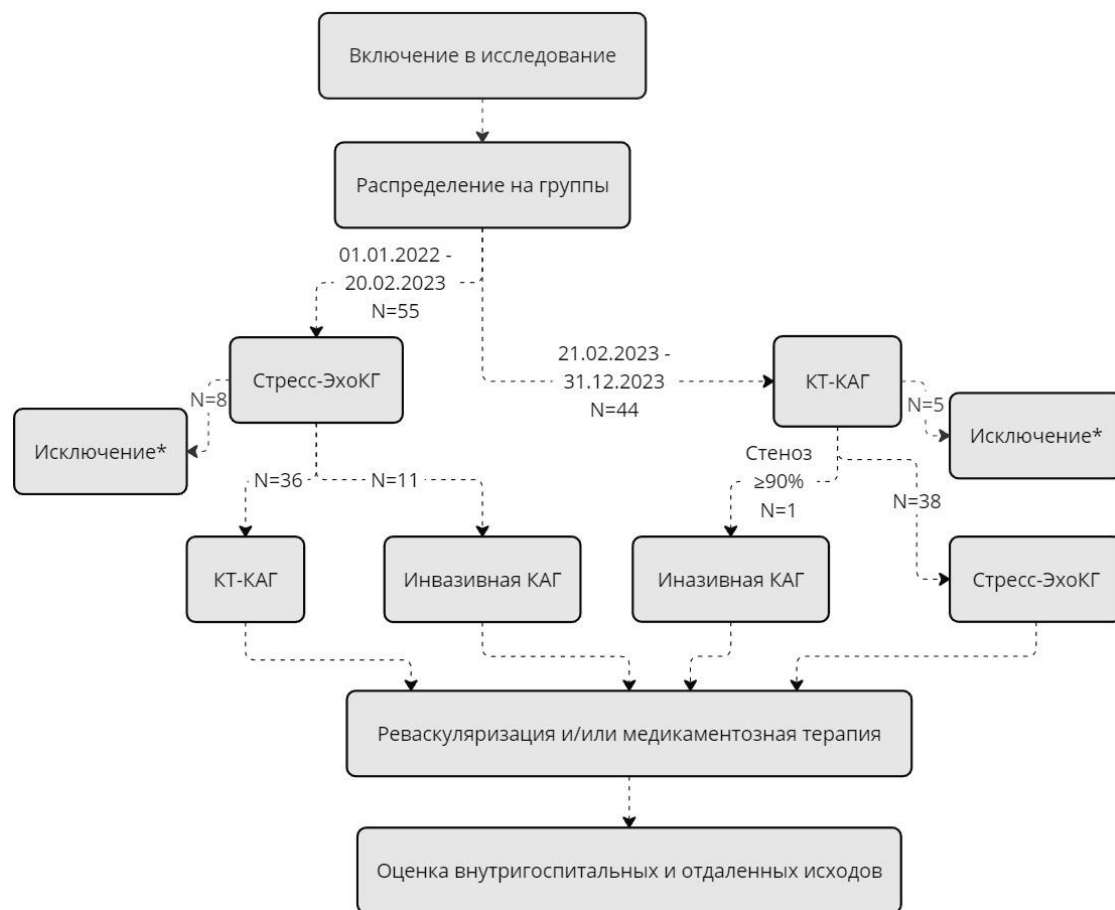


Рисунок 1 – Дизайн проспективного блока исследования

Примечание – \* – плохое акустическое окно (N=4), отказ от проведения следующих диагностических тестов (N=3), аллергия на йод (N=2), острая инфекция (N=3), нарушение ритма сердца, препятствующее проведению КТ-КАГ (N=1).

#### Характеристика пациентов

В исследование были включены пациенты (N=108) возрастом 56 (46; 65) лет, 74 (69%) из них – мужчины. У 96 (89%) пациентов была установлена гипертоническая болезнь, у 88 (81%) выявлялась дислипидемия, 44 (41%) курили на момент включения в

исследования или отказались от курения  $\leq 5$  лет назад, 44 (41%) достигли критериев фактора риска по возрасту, 10 (9%) имели сахарный диабет 2 типа. У 88 (81%) пациентов определялись одновременно  $\geq 3$  фактора риска ИБС. Три (3%) пациента ранее переносили инсульт или транзиторную ишемическую атаку. В ходе скрининга в стационаре у 35 (32%) пациентов выявлялись атеросклеротические бляшки в сонных или бедренных артериях, у 2 (2%) – со стенозированием  $\geq 50\%$ . У 11 (10%) пациентов была хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/кг/мин. У 6% пациентов на первой и/или последующих ЭКГ выявлялась инверсия зубца T  $\geq 1$  мм в  $\geq 2$  смежных отведениях, у 6 (6%) – стабильная депрессия сегмента ST  $\geq 1$  мм. Риск внутригоспитальной летальности по шкале GRACE на момент поступления у 94 (87%) пациентов составлял менее 1%, у оставшихся 14 (13%) пациентов – от 1 до 3%. При ультразвуковом исследовании сердца в покое у пациентов не выявлялись значимые нарушения функции клапанов и патология перикарда. Основные структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ в покое представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные ультразвуковые параметры сердца у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неверифицированной ИБС

Показатель	Все пациенты (N=108)
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,0 ± 0,2
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	84 (74; 98)
Конечно-диастолический индекс левого желудочка, мл/м <sup>2</sup>	50 ± 7
Конечно-систолический индекс левого желудочка, мл/м <sup>2</sup>	18 ± 4
Фракция выброса левого желудочка, %	64 (62; 67)
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	29 (25; 32)
E/e' <sub>lat</sub>	6,7 (5,6; 8,0)
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с *	2,3 ± 0,2
Диастолическая дисфункция † I / II / III степени, n (%)	21 (19%) / 0 / 0
Примечание – * – отсутствуют данные для 38 пациентов; † – определялась в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI (2016 г.); E – пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка; e' <sub>lat</sub> – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана от боковой части.	

Данные коронарной анатомии известны для 96 пациентов, для 70 (73%) по результатам КТ-КАГ, для 26 (27%) по данным иКАГ (таблица 2).

#### Стресс-эхокардиография

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой проводилась на горизонтальном велоэргометре CASE (GE, США) и ультразвуковом аппарате Affinity 70 (Phillips, США). Использовался режим дозирования нагрузки WHO со ступенями величиной 25 Вт и длительностью 2 минуты. Ритм-урежающие препараты не применялись в течение 48 часов до проведения стресс-теста. Серию ультразвуковых показателей и значения артериального давления (АД) получали на каждой ступени нагрузки, запись ЭКГ – непрерывно. Критерии прекращения нагрузки: выявление НЛС  $\geq 2$  смежных сегментов миокарда, депрессия сегмента ST  $\geq 2$  мм, подъем сегмента ST, повышение систолического АД (САД)  $\geq 230$  мм рт. ст., снижение САД на фоне нагрузки, появление серьезных аритмий (желудочковая тахикардия, устойчивая желудочковая аллоритмия или гемодинамически нестабильная наджелудочковая тахикардия), лимитирующих симптомов (боль в груди, одышка), мышечное истощение, отказ продолжать нагрузку.

Таблица 2 – Анатомическая характеристика коронарного русла у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС

Показатель	КТ-КАГ или иКАГ (N=96)	КТ-КАГ (N=70)	иКАГ (N=26)
Стеноз* $\geq 50\%$ , n (%)	27 (28%)	10 (14%)	17 (65%)
Распределение по степени стенозирования, n (%)			
50-69%	12 (13%)	8 (12%)	4 (15%)
70-89%	6 (6%)	1 (1%)	5 (19%)
90-99%	7 (7%)	0	7 (27%)
100%	2 (2%)	1 (1%)	1 (4%)
Количество пораженных сосудов, n (%)			
1 сосуд	11 (11%)	9 (12%)	3 (12%)
$\geq 2$ сосуда	16 (17%)	1 (1%)	14 (54%)
Количество бассейнов, снабжаемых пораженными сосудами, n (%)			
1 бассейн	12 (12%)	9 (12%)	3 (12%)
$\geq 2$ бассейна	15 (16%)	1 (1%)	14 (54%)
Стеноз 1-49%, n (%)	35 (36%)	33 (47%)	2 (8%)
Стеноз отсутствует, n (%)	34 (36%)	27 (39%)	7 (27%)
$\geq 1$ бляшка без стенозирования, n (%)	11 (11%)	11 (11%)	–
$\geq 1$ бляшка с признаками нестабильности, n (%)	6 (6%)	6 (6%)	–
Примечание – * – стеноз любой эпикардиальной артерии диаметром $\geq 1,5$ мм, иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография.			

Результат стресс-теста определялся как положительный при выявлении НЛС  $\geq 2$  смежных сегментов миокарда, отрицательный – при отсутствии НЛС и достижении 85% от максимальной ЧСС ( $ЧСС_{max}$ ), рассчитанной, как  $220 - \text{возраст (лет)}$ , недиагностический – при отсутствии НЛС у пациентов, не достигших целевой ЧСС. Результат стресс-ЭКГ определялся как положительный при выявлении депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм на расстоянии 80 мс (на фоне тахикардии — 60 мс) от места перехода зубца S в сегмент ST. Резерв ЧСС определялся, как отношение ЧСС на пике нагрузки к ЧСС в покое, сократительный резерв – как частное  $(САД_{пик\ нагрузки} / КСО_{пик\ нагрузки}) / (САД_{покой} / КСО_{покой})$ .

#### **Компьютерная томографическая коронарная ангиография**

КТ-КАГ выполнялась на 64-срезовом томографе Discovery NM/CT 570c (GE, США) с обработкой изображений на рабочей станции AdvantageWorkstations 4.7 (GE, США). Для урежения ЧСС до значений ниже 65 уд/мин назначался метопролол, ивабрадин или эсмолол. Сначала проводилось бесконтрастное сканирование области сердца и в случае выявления массивного кальциноза коронарных артерий на этом этапе исследование завершалось. Оценка кальциевого индекса проводилась по методу Агатстона. Для контрастирования коронарного русла использовался Ультравист 370 (Bayer, Германия) или Йомерон 400 (PANTHEON ITALIA S.P.A., Италия). Определялся тип кровоснабжения, степень стенозирования эпикардиальных артерий, наличие бляшек не стенозирующих просвет, проводился качественный анализ бляшек на наличие признаков нестабильности. Лучевая нагрузка составляла 0,68 мЗв в случае завершения исследования после оценки КИ и 5,5 мЗв после проведения обоих этапов исследования.

#### **Инвазивная коронарная ангиография**

иКАГ проводилась на однопроекционном кардиологическом ангиографе Coroscor (Siemens, Германия) с использованием программы анализа NICOR (Siemens, Германия)

по методике Judkins. Для контрастирования русла использовался препарат Xenetix 350 (GUERBET, Франция). Визуализация каждого участка артерии осуществлялась, как минимум, в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. Определялся тип кровоснабжения и степень стенозирования эпикардиальных артерий. Суммарная лучевая нагрузка определялась длительностью проведения процедуры и указывалась в заключении.

#### **Выраженность коронарного атеросклероза**

Для оценки выраженности коронарного атеросклероза рассчитывался показатель Gensini score (GS).

#### **Оценка безопасности стресс-эхокардиографии**

Безопасность стресс-ЭхоКГ оценивалась по частоте событий, если они возникали во время или после и, предположительно, вследствие проведения теста: фибрилляция желудочков, устойчивая желудочковая тахикардия или идиовентрикулярный ритм с частотой >30 уд/мин, асистолия, ИМ, полная атриовентрикулярная блокада, гипотония, требующая терапии, разрыв сердца, инсульт и летальный исход.

#### **Оценка внутригоспитальных исходов**

Для оценки результатов клинической апробации стресс-ЭхоКГ в алгоритме ведения пациентов с ОКСбпСТ низкого риска оценивались следующие (вторичные) конечные точки: длительность госпитализации, количество дополнительных диагностических исследований, суммарная эффективная доза облучения, частота проведения иКАГ и реваскуляризации, структура заключительных диагнозов.

#### **Оценка отдаленных исходов**

В феврале-апреле 2024 года собирались данные об отдаленных конечных точках. Первичными конечными точками исследования были основные ССО (летальный исход, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт). Дополнительно оценивалась частота обращения за экстренной помощью при ОКС и другим поводам, частота последующих экстренных госпитализаций. Данные были получены из электронной медицинской базы данных Томской области, журнала регистрации обращений в приемное отделение НИИ Кардиологии Томского НИМЦ и/или телефонного опроса, проводимого исследователем с использованием стандартизированной анкеты.

#### **Оценка сывороточных уровней липидов**

Забор венозной крови для оценки липидного профиля проводили натощак. Сывороточные уровни общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), глюкозы определяли с использованием полуавтоматического анализатора Clima MC-15 (RAL Tecnica para el Laboratorio, S.A., Испания). Значения ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов невысокой плотности (ХС не ЛВП), ИА, индекс атерогенности плазмы (ИАП), триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) рассчитывались по формулам 1-5:

$$\text{ХС ЛНП, ммоль/л} = \text{ХС, ммоль/л} - \text{ХС ЛВП, ммоль/л} - \frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{2,2} \quad (1)$$

$$\text{ХС не ЛВП, ммоль/л} = \text{ХС, ммоль/л} - \text{ХС ЛВП, ммоль/л} \quad (2)$$

$$\text{ИА} = \frac{\text{ХС, ммоль/л} - \text{ХС ЛВП, ммоль/л}}{\text{ХС ЛВП, ммоль/л}} \quad (3)$$

$$\text{ИАП} = \lg \frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{\text{ХС ЛВП, ммоль/л}} \quad (4)$$

$$\text{ТГИ} = \ln \frac{\text{ТГ, мг/дл}}{\text{глюкоза, мг/дл}} \quad (5),$$

где ХС – уровень общего холестерина, ХС ЛВП – уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, ТГ – уровень триглицеридов.

### **Статистическая обработка результатов**

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft, США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения проводилась проверка тестом Шапиро-Уилка. Сравнение двух независимых групп нормально распределенных количественных переменных проводилось с использованием t-критерия Стьюдента с проверкой однородности дисперсий по критерию Левена, если распределение не подчинялось закону нормального распределения или дисперсии были неоднородны – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение двух независимых групп качественных переменных – с помощью точного критерия Фишера. Сравнение 3 и более независимых групп количественных переменных – с использованием дисперсионного анализа или критерия Краскала-Уоллиса. Поправка на множественную проверку гипотез проводилась по методу Холма-Бонферрони. Точные биномиальные доверительные интервалы определялись по методу Уилсона. Пороговый уровень значимости для статистических выводов – 0,05. Для кластерного анализа применялся иерархический метод (мера близости – процент несогласия, объединение кластеров по методу Уорда) и методом K-средних. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения,  $M \pm SD$ , медианы и межквартильного интервала,  $Me$  (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), или абсолютного числа (%).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Выполнимость стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с ОКСбпСТ невысокого риска**

Выполнимость стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре, связанная с наличием ограничений и противопоказаний для ее проведения, составила 74%. Самым частым ограничением (20%), было плохое акустическое окно, реже отмечалась неспособность к выполнению физической нагрузки (4%) и нарушения ритма, препятствующие закономерному приросту ЧСС (2%).

Выполнимость стресс-ЭхоКГ, связанная с недостижением целевой ЧСС, составила 49%. Самыми частыми причинами досрочного прекращения теста в отсутствие НЛС были мышечное истощение (47%), САД  $\geq 230$  мм рт. ст. (27%), лимитирующая одышка (12%). Для поиска факторов, предсказывающих недиагностический результат стресс-теста, было проведено сравнение групп пациентов, достигших и не достигших 85% от ЧСС<sub>max</sub> (таблица 3). Чтобы учесть возможный вклад ишемии миокарда и сохранить возможность сопоставления результатов с данными других исследований, пациенты с индуцированными НЛС не исключались из анализа и вошли в состав групп пациентов, достигших и не достигших целевую ЧСС, n=2 (4%) и 4 (8%) соответственно, p=0,680.

У пациентов, не достигших 85% от ЧСС<sub>max</sub> была ниже ЧСС в покое и имелась тенденция к увеличению площади поверхности тела и индексированных объемов ЛЖ и левого предсердия. У них был выше индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, но процент пациентов с гипертрофией ЛЖ (ИММ ЛЖ  $>115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $>95$  г/м<sup>2</sup> у женщин) в группах значимо не различался.

Для оценки ЧСС в покое как предиктора выполнимости стресс-ЭхоКГ был проведен однофакторный регрессионный анализ и построена модель с  $\chi^2 = 10,4$ , p=0,001, площадью под ROC-кривой 0,60. Однако участок ROC-кривой модели в диапазоне специфичности [0,94-0,98] располагался ниже диагонали, что не позволяет расценивать ее как модель надлежащего качества.

Таблица 3 – Потенциальные предикторы достижения целевой ЧСС

Показатель	$\geq 85\%$ ЧСС <sub>max</sub> (N=50)	$< 85\%$ ЧСС <sub>max</sub> (N=52)	p
ЧСС в покое, уд/мин	72 ± 13	65 ± 9	0,004
ППТ, м <sup>2</sup>	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,070
КДО ЛЖ, мл	93 ± 17	101 ± 20	0,044
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	49 ± 6	51 ± 8	0,229
КСО ЛЖ, мл	33 ± 7	37 ± 10	0,029
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	17 ± 3	19 ± 4	0,115
ММ ЛЖ, г	159 ± 36	180 ± 43	0,008
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	83 ± 15	90 ± 19	0,032
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	4 (8%)	10 (19%)	0,150
ЛПО, мл	54 ± 11	60 ± 13	0,018
ЛПИ, мл/м <sup>2</sup>	26 (25; 29)	30 ± 6	0,123

Примечание – ИММ – индекс массы миокарда; КДИ – конечно-диастолический индекс; КДО – конечно-диастолический объем; КСИ – конечно-систолический индекс; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛПИ – индекс объема левого предсердия; ЛПО – объем левого предсердия; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧСС<sub>max</sub> – максимальная частота сердечных сокращений.

#### Безопасность стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре на ранних сроках ОКСбпСТ невысокого риска

Событий безопасности ни у кого из пациентов выявлено не было. Безопасность стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее не верифицированной ИБС составила 100%.

#### Структура результатов стресс-ЭхоКГ

Положительный результат стресс-ЭхоКГ (НЛС+) регистрировались у 6 (6%), отрицательный – у 47 (46%), недиагностический – у 49 (48%) пациентов (рисунок 2а). Однако для дальнейшего анализа 26 (26%) пациентов с положительным результатом стресс-ЭКГ-теста при отсутствии НЛС были объединены в отдельную группу ЭКГ+НЛС- (рисунок 2б). Отрицательный результат по ЭхоКГ и ЭКГ-критериям (ЭКГ-НЛС-) регистрировался у 34 (33%), недиагностический по обоим критериям – у 36 (35%) пациентов.

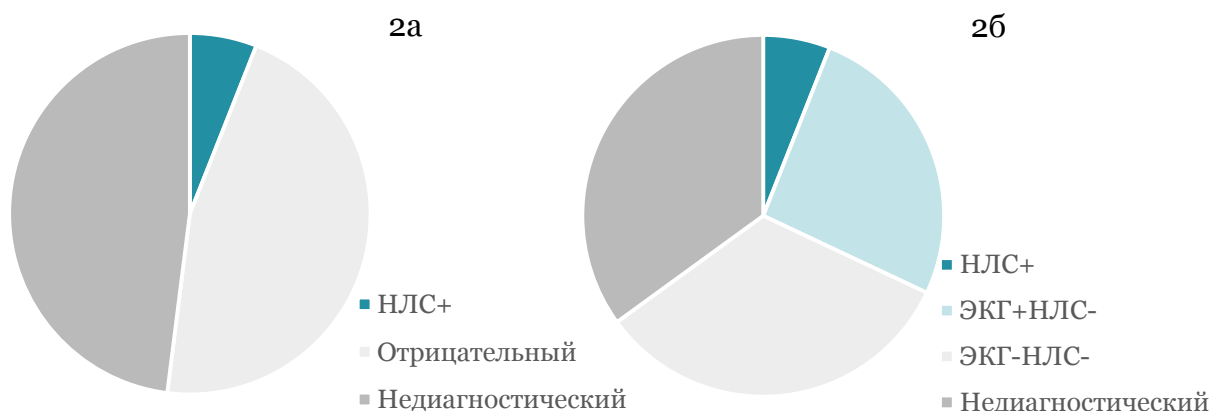


Рисунок 2 – Структура ответов на нагрузку у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неверифицированной ИБС (пояснение в тексте)

### Характеристика пациентов в зависимости от варианта ответа на нагрузку

По основным клинико-демографическим показателям группы были однородны. В группе НЛС+ определялся более высокий уровень ХС ЛНП и ИА, однако значимых различий при сравнении групп выявлено не было,  $p=0,092$  и  $p=0,107$  соответственно, на что может влиять малый размер группы НЛС+ (таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика пациентов в зависимости от результата стресс-ЭхоКГ

Показатель	НЛС+	ЭКГ+НЛС-	ЭКГ-НЛС-	Недиагностический	p
Количество, n (%)	6 (6%)	26 (26%)	34 (33%)	36 (35%)	
Возраст, лет	60 ± 12	57 ± 11	56 ± 13	54 ± 11	0,529
ХС, ммоль/л	5,9 (5,4; 6,4)	5,3 (4,5; 5,5)	5,4 (4,8; 6,2)	5,5 (4,6; 6,3)	0,372
ХС ЛНП, ммоль/л	4,4 ± 1,3	3,1 ± 1,0	3,1 ± 1,3	3,0 ± 1,3	0,092
ИА	4,1 ± 1,0	3,1 ± 1,1	2,8 (2,0; 3,4)	2,8 (2,2; 3,7)	0,107
Примечание – ИА – индекс атерогенности; НЛС – нарушение локальной сократимости; ХС – холестерол; ХС ЛНП – холестерол липопротеинов низкой плотности; ЭКГ – электрокардиограмма.					

### Ассоциация анатомических изменений коронарных артерий с вариантом ответа на нагрузку

В группе НЛС+ чаще определялись стенозы  $\geq 1$  эпикардиальной артерии высокой градации ( $\geq 70\%$ ), 60% против 12% в группе ЭКГ+НЛС- ( $p = 0,207$ ), 16% в группе ЭКГ-НЛС- ( $p = 0,248$ ) и 12% у пациентов с недиагностическим результатом ( $p = 0,193$ ). У всех пациентов группы НЛС+ определялось многососудистое ( $\geq 2$  артерии) обструктивное поражение, стенозы располагались в проксимальных сегментах артерий. Выраженность обструктивного коронарного атеросклероза по GS в группе НЛС+ была выше,  $43 \pm 4$  против  $23 \pm 12$  в группе ЭКГ+НЛС- ( $p = 0,139$ ),  $25 \pm 11$  в группе ЭКГ-НЛС- ( $p = 0,137$ ) и 17 (11; 29) у пациентов с недиагностическим результатом теста ( $p = 0,255$ ). НЛС в бассейне кровоснабжения артерий, стенозированных на 50-69% не выявлялись. Малый размер группы НЛС+ может влиять на достоверность статистических выводов.

### Диагностическая точность традиционных критериев ишемии

Для оценки диагностической точности НЛС были доступны данные 45 пациентов с известной коронарной анатомией и определенным (положительным или отрицательным) результатом стресс-теста по критерию НЛС. Однако расчет всех характеристик точности ограничен малой частотой индуцированных НЛС с соотношением положительных и отрицательных результатов 5 против 40 (таблица 5). Анализ отрицательных результатов показывает высокое отрицательное предсказательное значение критерия НЛС, которое составило 0,75 (0,70-0,79) для стенозов  $\geq 1$  эпикардиальной артерии  $\geq 50\%$  и 0,88 (0,82-0,92) для стенозов  $\geq 70\%$ .

Таблица 5 – Матрица неточностей выявления стенозов  $\geq 50\%$  по критерию НЛС

Стресс-эхокардиография	Коронарная ангиография		Всего
	стеноз $\geq 50\%$	0-49%	
НЛС есть	3 (7%)	2 (4%)	5 (11%)
НЛС нет	10 (22%)	30 (67%)	40 (89%)
Всего	8 (29%)	37 (71%)	45 (100%)
Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости.			

Для оценки диагностической точности положительного результата стресс-ЭКГ-теста, индуцированной депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм, были доступны данные 57

пациентов. Она встречалась у 29 (51%) пациентов и в 19 (33%) случаях выявлялась у пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий (таблица 6). Чувствительность депрессии  $ST \geq 1$  мм для выявления стенозов  $\geq 50\%$  составила 0,59 (0,37-0,79), специфичность – 0,53 (0,43-0,61), положительное предсказательное значение – 0,35 (0,21-0,46), отрицательное предсказательное значение – 0,75 (0,62-0,87), общая точность – 0,54 (0,41—0,66).

Таблица 6 – Матрица неточностей выявления стенозов  $\geq 50\%$  по критерию депрессии сегмента  $ST \geq 1$  мм

Стресс-ЭКГ	Коронарная ангиография		Всего
	стеноз $\geq 50\%$	0-49%	
Депрессия $ST \geq 1$ мм	10 (18%)	19 (33%)	29 (51%)
<1 мм или отсутствует	7 (12%)	21 (37%)	28 (49%)
Всего	17 (30%)	40 (70%)	57 (100%)

### Расширенная оценка результатов стресс-теста

Чаще, чем НЛС, у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска, выявлялись другие патологические ответы на нагрузку, связанные или не связанные с ишемией миокарда. Частота встречаемости ответов, которые выявлялись чаще, чем в 1 случае, представлена на рисунке 3. Редкими патологическими ответами были положительный диастолический стресс-тест – 1 (1%) и аритмия, подходящая под критерии прекращения нагрузки – 1 (1%). Только у 15 (15%) пациентов тест был отрицательный по всем параметрам.



Рисунок 3 – Частота патологических ответов на нагрузку у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС

Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости; САД – систолическое артериальное давление; С-резерв – сократительный резерв; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Патологические ответы, для которых не было пропущенных данных, толерантность к физической нагрузке (ТФН) < 6/4 МЕТ (1), САД  $\geq 220$  мм рт. ст. (2), депрессия  $ST \geq 1$  мм (3), индуцированная стенокардия (боль или дискомфорт в груди типичной локализации) (4), НЛС (5), сократительный резерв  $\leq 2,0$  (6), резерв ЧСС  $\leq 1,8$  (7) использовались для проведения иерархического кластерного анализа. Оптимальное

число кластеров определялось по критерию существенного роста расстояния объединений и в соответствии с условием, что кластер должен объединять не менее 10 пациентов. По результатам анализа общая популяция исследования была разделена на 5 групп (таблица 7). Группы 3, 4 и 5 характеризовались наибольшей частотой стандартных критериев ишемии: депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм (46%, 100% и 44% соответственно), индуцированной стенокардии (100%, 8% и 17%), НЛС (31%, 0% и 11%), а также снижения сократительного резерва (77%, 0% и 100%). По этим признакам они были отнесены к ишемическим фенотипам, а оставшиеся (группы 1 и 2) – к неишемическим.

Таблица 7 – Характеристика групп по распределению частот патологических ответов

№	N	↓ ТФН	↓ С-резерв	↓ резерв ЧСС	↓ ST	Стенокардия	↑ САД	НЛС
Неишемический тип ответа								
1	31 (30%)	29	0	0	0	3	19	0
2	27 (26%)	85	56	100	11	11	7	0
Ишемический тип ответа								
3	13 (13%)	100	77	85	46	100	23	31
4	13 (13%)	46	0	23	100	8	15	0
5	18 (18%)	44	100	6	44	17	17	11
Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости; САД – систолическое артериальное давление; С-резерв – сократительный резерв; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ЧСС – частота сердечных сокращений.								

В группа 1 характеризовалась наименьшей встречаемостью патологических ответов на нагрузку (условно-нормальный тип). Она включила 31 (30%) пациента с отсутствием отклонений по всем классифицирующим показателям, пациентов с изолированным снижением ТФН и изолированной гипертензивной реакцией на нагрузку. Стеноз  $\geq 1$  эпикардиальной артерии  $\geq 50\%$  выявлялся у 9 (33%) пациентов, стеноз  $\geq 70\%$  – у 3 (11%) пациентов в этой группе.

У всех 27 (26%) пациентов группы 2, отмечалось снижение резерва ЧСС (тип хронотропной недостаточности). Группа объединила пациентов, не достигших целевую ЧСС при выполнении нагрузки (N=15), и тех, кто достиг целевую ЧСС, но имел более высокую ЧСС в покое (N=12). Значения ЧСС в покое у них составляли  $68 \pm 7$  уд/мин и  $89 \pm 8$  уд/мин соответственно ( $p < 0,001$ ), пиковые значения ЧСС –  $109 \pm 15$  уд/мин и  $140 \pm 10$  уд/мин соответственно ( $p < 0,001$ ). В 56% случаев снижение резерва ЧСС сопровождалось снижением сократительного резерва, в 85% случаев – снижением ТФН. Стеноз  $\geq 50\%$  выявлялся у 5 (22%) пациентов, стеноз  $\geq 70\%$  – у 2 (9%) пациентов группы 2.

У 13 (13%) пациентов группы 4 со 100% встречаемостью депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм при отсутствии НЛС и низкой (8%) частотой индуцированной стенокардии (тип изолированной депрессии сегмента ST) определялись самые высокие значения показателей сократительной и насосной функции сердца: сократительный резерв, 2,4 (2,2; 2,8), пиковый прирост ФВ ЛЖ,  $14 \pm 3\%$ , пиковое значение P/m,  $2,6 \pm 0,7$ , и резерв P/m,  $1,8 \pm 0,6$ , сопоставимые с аналогичными значениями у пациентов с условно-нормальным типом ответа на нагрузку. У них также выявлялась невысокая частота обКБС, стеноз  $\geq 50\%$  – у 2 (15%) пациентов, стеноз  $\geq 70\%$  – у 1 (8%) пациента.

Все выделенные группы пациентов не различались по клинико-демографической характеристике, структурно-функциональным показателям сердца в покое, за исключением более высоких значений ЧСС у пациентов с неишемическим типом хронотропной недостаточности.

### Результаты клинической апробации стресс-ЭхоКГ в алгоритме диагностики ОКСбпСТ низкого риска

Для оценки влияния на конечные точки, характеризующие госпитальный период, пациенты были разделены на 2 группы, в которых первым выполнялась стресс-ЭхоКГ (N=55) или КТ-КАГ (N=44). После проведения первого теста 13 пациентов были исключены из-за отказа от проведения второго теста (N=3), острой инфекции (N=3) и выявленных ограничений выполнимости второго теста, аллергии на йод (N=2) и нарушения ритма (N=1) для КТ-КАГ, плохого акустического окна в полугоризонтальном положении (N=4) для стресс-ЭхоКГ. Итоговый размер групп составил 47 пациентов (группа стресс-ЭхоКГ) и 39 пациентов (группа КТ-КАГ). По основным клинико-инструментальным характеристикам, структуре результатов стресс-теста, частоте выявления и выраженности коронарного атеросклероза итоговые группы значимо не различались по сравнению с исходными и между собой.

Старт диагностики со стресс-ЭхоКГ приводил к увеличению длительности госпитализации и частоты проведения иКАГ при сопоставимой частоте реваскуризации (рисунок 4). При этом отмечалось небольшое, но статистически значимое снижение суммарной лучевой нагрузки (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты сравнительного анализа показателей госпитального периода в зависимости от стартового метода диагностики

Показатель	Стресс-ЭхоКГ (N=47)	КТ-КАГ (N=39)	p
Срок госпитализации, дней	8 (7; 9)	6 (5; 7)	0,008
Суммарная доза облучения, мЗв	5,7 (5,0; 6,0)	6,0 (5,7; 6,4)	0,014
иКАГ, n (%)	15 (32%)	5 (13%)	0,043
ЧКВ, n (%)	7 (15%)	2 (5%)	0,174
Примечание – иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.			

Задержка перед проведением стресс-ЭхоКГ в обеих группах составляла 2 (1; 3) дня и в большинстве случаев была связана с необходимостью прекращения приема бета-адреноблокаторов за 48 часов до стресс-теста. В течение первых суток госпитализации стресс-тест поведен у 26 (30%) пациентов, в день поступления – у 7 (8%) пациентов, когда бета-адреноблокаторы не были назначены до включения пациента в исследование и не применялись в качестве регулярной терапии на догоспитальном этапе. Задержка перед проведением стартового метода КТ-КАГ составляла 1 (1; 2) дня.

Более низкое значение суммарной доза облучения в группе стресс-ЭхоКГ связано с тем, что в 11 (23%) случаях следующей проводилась иКАГ с нагрузкой 1,6 (0,6; 4,7) мЗв. В группе КТ-КАГ «обязательная» доза облучения составляла 5,5 мЗв, нагрузка сверх этого значения зависела от частоты выполнения иКАГ и ПСМ. Кроме этого, троим пациентам в группе КТ-КАГ проводилась рентгеноскопия пищевода с нагрузкой 0,2-0,5 мЗв, по результатам которой у 2 из них выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

У 8 (17%) пациентов в группе стресс-ЭхоКГ и у 3 (8%) в группе КТ-КАГ иКАГ завершилась на этапе диагностики (p=0,333). У 1 пациента с положительным результатом стресс-ЭхоКГ по критерию НЛС была выявлена хроническая окклюзия артерии, у 3 – пограничные стенозы, не проявлявшиеся НЛС или выраженным ( $\geq 10\%$ ) преходящим дефектом перфузии миокарда, у остальных выявлялись необструктивные поражения или неизмененные коронарные артерии.

Для 75 (87%) пациентов, принимавших участие в клинической апробации, объем полного первичного обследования включал два теста, стресс-ЭхоКГ и КТ-КАГ. Выполнимость КТ-КАГ у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС можно считать высокой. Только у 3 (4%) пациентов тех, кто направлялся на КТ-КАГ (N=85), исследование завершилось на этапе оценки кальциевого индекса. Среди всех пациентов с ОКСбпСТ низкого риска с ранее не verified ИБС, которые оценивались на наличие критериев включения и невключения в исследование (N=200) у 2 (1%) выявлялась аллергия на йод, еще у 1 (<1%) – снижение СКФ до 47 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что ограничивало применение контрастных препаратов.

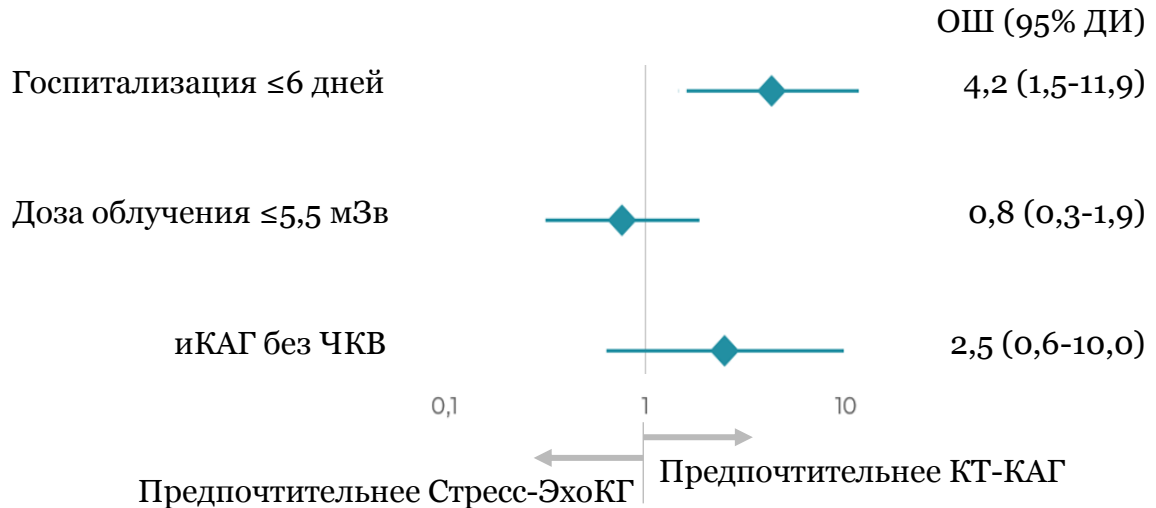


Рисунок 4 – Оценка эффективности стресс-ЭхоКГ в алгоритме диагностики ОКСбпСТ низкого риска по влиянию на внутригоспитальные конечные точки

Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; ОШ – отношение шансов; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

#### Оценка отдаленных исходов

В тех же группах, стресс-ЭхоКГ (N=47) и КТ-КАГ (N=39), проводилась оценка частоты неблагоприятных исходов в течение 12 (10; 18 месяцев). За этот период ни у кого из пациентов не были зарегистрированы события из числа основных ССО. За экстренной помощью при ОКС обратились 7 (8%) пациентов, 2 (2%) из них были повторно госпитализированы. Значимых различий по частоте повторных обращений в группах сравнений выявлено не было ( $p = 0,448$ ).

#### Оптимизация алгоритма диагностики при ОКСбпСТ низкого риска у пациентов с ранее неverified ИБС

Предпосылкой к оптимизации алгоритма диагностики было выявление у пациентов НЛС+ результатом стресс-теста более высоких уровней ХС ЛНП и ИА. Старт диагностики со стресс-эхоКГ у пациентов с высокой вероятностью положительного результата и направление их на иКАГ, если такой результат был получен, позволит избежать избыточной лучевой нагрузки, с которой связана предварительная КТ-КАГ, и снизить временные затраты на первичное обследование. Для исключения влияния вновь назначенной липидснижающей терапии, из дальнейшего анализа были исключены 5 пациентов, забор крови для оценки уровней липидов у которых проводился позднее, чем на 2 сутки госпитализации, еще 1 пациент был исключен из-за отсутствия данных ХС ЛВП. Были сформированы две группы сравнения, НЛС+ (n=5) и остальные – пациенты с ЭКГ+НЛС-, ЭКГ-НЛС- и недиагностическим результатом (n=90). Характеристика липидного профиля пациентов показана в таблице 9. В связи с тем, что группы включали

пациентов с уровнем триглицеридов  $>4,5$  ммоль/л, вместо показателя ХС ЛНП учитывался показатель ХС не ЛВП.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика сывороточных уровней липидов

Показатель	НЛС+ (n=5)	Остальные (n=90)	p
Триглицериды, ммоль/л	$1,3 \pm 0,5$	1,5 (1,0; 2,3)	0,324
Общий ХС, ммоль/л	6,3 (5,5; 6,4)	$5,4 \pm 1,2$	0,078
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,7)	0,332
ХС не ЛВП, ммоль/л	$5,3 \pm 0,9$	$4,0 \pm 1,2$	0,017
ИА	$4,3 \pm 1,1$	3,0 (2,2; 3,9)	0,020
ИАП	0,1 (0,1; 0,2)	$0,1 \pm 0,3$	0,929
Глюкоза, ммоль/л	$5,5 \pm 0,6$	5,7 (5,2; 6,3)	0,470
ТГИ	$-0,8 \pm 0,5$	$-0,5 \pm 0,6$	0,343
Прием статинов, n (%)	0	7 (9%)	1,000

Примечание – ИА – индекс атерогенности; ИАП – индекс атерогенности плазмы; НЛС – нарушение локальной сократимости; ТГИ – триглицерид-глюкозного индекса; ХС – холестерол; ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности.

У пациентов группы НЛС+ был выше уровень ХС не ЛВП,  $5,3 \pm 0,9$  ммоль/л против  $4,0 \pm 1,2$  ммоль/л у остальных пациентов ( $p=0,017$ ) и сохранялась значимость различий ИА ( $p=0,020$ ).

Из-за низкой частоты НЛС+, а также по причине того, что области значений ХС не ЛВП и ИА в группах сравнения полностью перекрывались, на этом этапе регрессионный анализ не проводился. Все пациенты, независимо от результата стресс-теста, при помощи кластерного анализа методом К-средних были разделены на 4 группы по показателям ХС, ХС ЛВП, и ИА. По его результатам была выделена группа, объединившая 25 (26%) пациентов с наиболее высоким ИА, 4,5 (4,2; 5,2) (при попарном сравнении групп все  $p<0,001$ ) (группа 3 на рисунке 5). В этой группе отмечалось самое низкое значение ХС ЛВП,  $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л и высокое среднее значение ХС не ЛВП,  $5,0 \pm 0,7$  ммоль/л. В группе 2 при сравнимых значениях ХС не ЛВП,  $5,0 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p=0,844$ ), среднее значение ХС ЛВП было выше,  $1,6 (1,5; 2,0)$  ммоль/л ( $p<0,001$ ), а ИА – ниже,  $2,9 \pm 0,7$ . В группе 4 не было отличий от группы 3 по уровню ХС ЛВП,  $1,2 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,216$ ), но определялось более низкое значение ХС не ЛВП,  $2,3 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p<0,001$ ), ИА –  $2,2 \pm 0,9$ . Группа 1 отличалась от группы 3 и по уровню ХС ЛВП,  $1,5 (1,3; 1,8)$  ммоль/л ( $p<0,001$ ), и по уровню ХС не ЛВП,  $3,7 (3,4; 3,9)$  ммоль/л ( $p<0,001$ ).

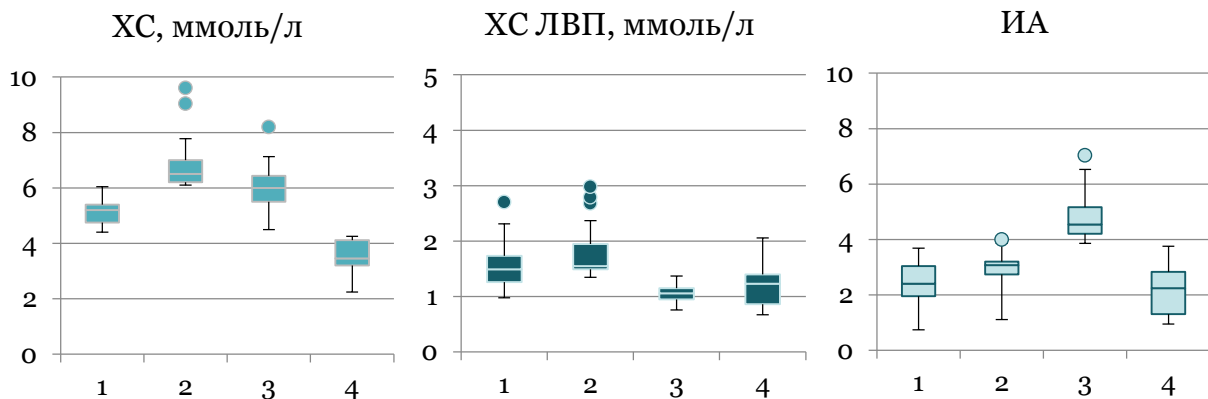


Рисунок 5 – Значения ХС, ХС ЛВП и ИА в группах, полученных в результате кластерного анализа (пояснение в тексте)

Положительный результат стресс-ЭхоКГ у них встречался чаще, в 16% случаев, у остальных – в 1% случаев ( $p=0,016$ ), принадлежность к группе была связана с частотой положительных результатов,  $df=1$ ,  $\chi^2=7,84$ ,  $p=0,005$ .

Уровни ХС не ЛВП и ИА использовались для построения моделей, предсказывающих принадлежность пациентов к этой группе, методом однофакторной логистической регрессии. Для порогового значения ИА, равного 4,0 определялись лучшие метрики качества модели, чувствительность – 1,00, специфичность – 0,98, площадь под ROC-кривой – 0,99 (рисунок 6).

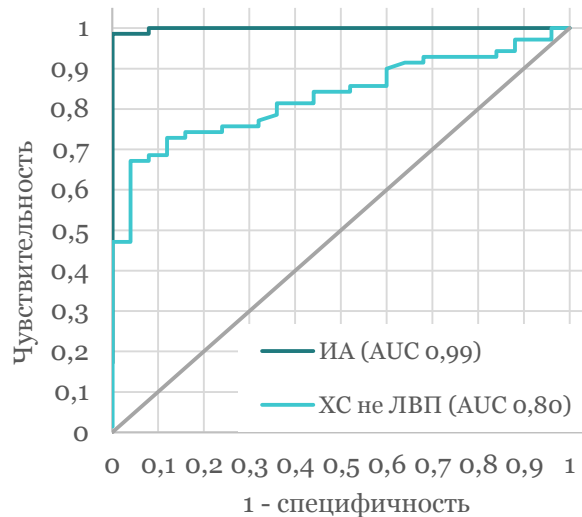


Рисунок 6 – ROC-кривые моделей, предсказывающих принадлежность к целевой группе по ИА и уровню ХС не ЛВП

Примечание – ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; ИА – индекс атерогенности; AUC – площадь под ROC-кривой.

Таким образом, пороговое значение ИА 4,0 ммоль/л и выше может рассматриваться у данной категории пациентов как критерий отбора для проведения стресс-ЭхоКГ. Порядок включения нового критерия в действующий алгоритм ведения ОКСбпСТ для пациентов с ранее неverified ИБС показан на рисунке 7.



Рисунок 7 – Интеграция нового критерия в рекомендованный алгоритм ведения пациентов с ОКСбпСТ

Примечание – вч-Тн – высокочувствительный тропонин; КАГ – коронарная ангиография; КБС – коронарная болезнь сердца; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; НЛС – нарушение локальной сократимости; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЭКГ - электрокардиограмма.

## ВЫВОДЫ

1. Выполнение стресс-эхокардиографии с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре на ранних сроках острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) низкого риска в случаях ранее неverified ИБС не сопровождалось развитием нежелательных явлений, что свидетельствует о безопасности процедуры.
2. Выполнимость стресс-эхокардиографии с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре на ранних сроках ОКСбпST низкого риска, связанная с частотой недостижения целевой частоты сердечных сокращений, составила 49%.
3. Дискордантный ответ, индуцированная депрессия сегмента ST при отсутствии нарушений локальной сократимости, во время стресс-теста с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре, который наблюдался у 26% пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неverified ИБС, не связан с повышенной частотой выявления стенозов коронарных артерий  $\geq 70\%$ .
4. У пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неустановленной ИБС регистрируется неишемический тип ответа на физическую нагрузку, связанный со снижением резерва частоты сердечных сокращений. Его выявление не увеличивает частоту наличия стенозов эпикардальных артерий  $\geq 70\%$ .
5. Отрицательный результат стресс-эхокардиографии с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре в виде отсутствия индуцированного нарушения локальной сократимости на ранних сроках ОКСбпST низкого риска характеризуется высоким, 88% (82%-92%), предсказательным значением для отсутствия стенозов коронарных артерий  $\geq 70\%$ .
6. Старт диагностики рабочего диагноза ОКСбпST низкого риска при ранее неустановленной ИБС со стресс-эхокардиографии приводил к статистически значимому снижению суммарной дозы облучения за период госпитализации до 5,7 (5,0; 6,0) мЗв против 6,0 (5,7; 6,4) мЗв по сравнению с началом диагностического алгоритма с компьютерной томографической коронарной ангиографией при сопоставимой частоте выполнения процедур реваскуляризации.
7. Значение индекса атерогенности  $\geq 4,0$  у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска в случаях ранее неverified ИБС может рассматриваться как критерий отбора для проведения стресс-эхокардиографии в качестве стартового метода диагностики для снижения числа проводимых диагностических исследований, уменьшения длительности госпитализации и сопутствующей лучевой нагрузки.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неverified ИБС с ИА  $\geq 4,0$  стресс-ЭхоКГ должна рассматриваться в качестве стартового метода диагностики с целью снижения числа проводимых исследований и сопутствующей лучевой нагрузки.
2. Отрицательный результат стресс-ЭхоКГ в виде отсутствия индуцированного нарушения локальной сократимости у пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неустановленной ИБС может исключать потребность в проведении иКАГ без необходимости дальнейшего обследования.
3. Не рекомендуется рассматривать дискордантный ответ ЭКГ+НЛС- по результатам стресс-теста с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре как показание для проведения иКАГ.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. **Абраменко Е.Е.** Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, И.И. Ёлгин, В.В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 83-89. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-5409.
2. **Абраменко Е.Е.** Стресс-эхокардиография в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, В.В. Рябов, А.А. Бощенко, Р.С. Карпов // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 3. – С. 63-71. – doi: 10.18087/cardio.2024.3.n2430.
3. Ryabova, T. Non-ischemic phenotypes of low-risk chest pain patients based on exercise stress echocardiography: a pilot study / T. Ryabova, **E. Abramenko**, I. Yolgin, K. Zavadovsky, V. Ryabov // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1429449. – doi: 10.3389/fcvm.2025.1429449.

### Тезисы в сборниках и материалах конференций

1. **Абраменко Е.Е.** Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой у больных с ОКС без подъема сегмента ST низкого риска с нормальным уровнем тропонина / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, И.И. Ёлгин, В.В. Рябов // Тезисы российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет». – 2022. – С. 203
2. **Абраменко Е.Е.** Диагностическая точность стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, В.В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S5. – С. 36-37. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-5S.
3. **Абраменко Е.Е.** Эффективность стресс-эхокардиографии на горизонтальном велоэргометре в диагностическом алгоритме при ОКС без подъема сегмента ST / Е.Е. Абраменко // Материалы четвертого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – 2023. – С. 204-208.
4. **Абраменко Е.Е.** Неишемические фенотипы пациентов с острой болью в груди по данным стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой / Е.Е. Абраменко // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2, № 3. – С. 16-18. – doi: 10.57256/2949-0715-2023-3-16-18.
5. **Абраменко Е.Е.** Ишемические ответы на нагрузку по данным стресс-эхокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого и умеренного риска / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, В.В. Рябов // Сборник тезисов XIII Международного Конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – 2023. – С. 45-49.
6. **Абраменко Е.Е.** Оценка ЭКГ-предикторов стенозирующего коронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, В.В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S6. – С. 19. – doi: 10.15829/1560-4071-2024-6S
7. **Абраменко Е.Е.** Характеристика ишемических ответов при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST невысокого риска / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, А.А. Гороховский, В.В. Рябов // Сборник тезисов Пятого Всероссийского научно-

образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – 2024. - С. 32.

**Свидетельство о регистрации базы данных**

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022622910 Российская Федерация. Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой в алгоритме диагностики пациентов с острым коронарным синдромом: база знаний: №22022622910; заявл. 21.09.2022; опубл. 16.11.2022 / **Абраменко Е.Е.**, Рябова Т.Р., Рябов В.В.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

вч-Тн – высокочувствительный тропонин  
 ИА – индекс атерогенности  
 ИАП – индекс атерогенности плазмы  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 иКАГ – инвазивная коронарная ангиография  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ИММ – индекс массы миокарда  
 КДИ – конечно-диастолический индекс  
 КДО – конечно-диастолический объем  
 КСИ – конечно-систолический индекс  
 КСО – конечно- систолический объем  
 КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛПИ – индекс объема левого предсердия  
 ЛПО – объем левого предсердия  
 МЕТ – метаболический эквивалент  
 ММ – масса миокарда  
 НЛС – нарушение локальной сократимости  
 ОКС – острый коронарный синдром  
 ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST  
 ППИ – индекс объема правого предсердия  
 ППТ – площадь поверхности тела  
 ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда  
 САД – систолическое артериальное давление  
 Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография  
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ТГ – триглицериды  
 ТГИ – триглицерид-глюкозный индекс  
 ТФН – толерантность к физической нагрузке  
 ФВ – фракция выброса  
 ХС – холестерол  
 ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности  
 ХС ЛНП – холестерол липопротеинов низкой плотности  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
 ЧСС – частота сердечных сокращений,  
 ЧСС<sub>max</sub> – максимальная частота сердечных сокращений  
 ЭКГ – электрокардиограмма  
 E – пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка  
 e'lat – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана от боковой части  
 GS – Gensini score

*Научное издание*

**Абраменко Елена Евгеньевна**

**ЗНАЧЕНИЕ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ  
В АЛГОРИТМЕ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА  
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 10.06.2025 г. Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,45. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз.

---